

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N.....

THESE

pour le

212

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

par

ADORJAN André

né le 1^{er} août 1913 à Budapest

**Les Réactions de Laboratoire
et un Essai d'Application
de la
Sensibilisation Cutanée passive
au Diagnostic de la Méningite
Tuberculeuse.**

Président : M. GOUGEROT, Professeur

EDITIONS J E L
16, Rue Ernest Cresson, 16
PARIS (14^e)
1938

215

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N.....

THESE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

par

ADORJAN André

né le 1^{er} août 1913 à Budapest

**Les Réactions de Laboratoire
et un Essai d'Application
de la
Sensibilisation Cutanée passive
au Diagnostic de la Méningite
Tuberculeuse.**

Président : M. GOUGEROT, Professeur

EDITIONS J E L
16, Rue Ernest Cresson, 16
PARIS (14^e)
1938

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine Légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
—	CARNOT.
—	CLERC.
—	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
—	GOSSET.
—	GREGOIRE.
—	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
—	COUVELAIRE.
—	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
—	MULON.
—	OLIVIER.
—	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE. . Pathologie chirurgicale.
 BARIETY. . Pathologie médicale.
 BENARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . Histologie.
 CATHALA. . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 COSTE . . Pathologie médicale.
 DOGNON . . Physique.
 FEY . . . Urologie.
 FUNCK . . Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . Parasitologie.
 GASTINEL . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale
 GAYET . . . Physiologie.
 DE GENNES . Pathologie médicale.
 GIROUD . . Histologie.
 HAGUENAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN. . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD . . Pharmacologie.
 HUGUENIN . Anatomie pathologique.
 JOANNON. . Hygiène.
 LACOMME . Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale
 LELONG . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE. . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . Pathologie médicale.
 MOREAU . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . Pathologie médicale.
 OBERLING . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . Obstétrique.
 RENARD . . Ophtalmologie.
 RICHEL . . Physiologie.
 SANNIE . . Chimie biologique.
 SENEQUE. . Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE. . Pathologie expérimentale.
 TURPIN . . Pathologie médicale.
 VIGNES . . Obstétrique.
 WILMOTH . Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . Pharmacologie.
 CAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT . Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEROUX . . Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT . Bactériologie.
 VANDESCAL . Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale	BASSET . . .	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . .		BROCQ . . .	
BRULE . . .		CADENAT . .	
CHABROL . .		GATELLIER .	
CHIRAY . . .		HEITZ-BOYER	
DONZELOT . .		MOURE . . .	
DUVOIR . . .		QUENU . . .	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR-VAL-		VELTER . . .	
LERY-RADOT			
SEZARY . . .			
MM.			
ECALLE . . .	Clinique obstétricale.		
LE LORIER . .			
LEVY-SOLAL .			
METZGER . .			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

—●—

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON ONCLE (in memoriam).

A MES PARENTS.

A TOUS LES MIENS.

A MON MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

*qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse, en
témoignage de notre reconnais-
sance dévouée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR I. CATHALA

Professeur agrégé de la Faculté
de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Trousseau

*qui a bien voulu accepter dans
son laboratoire d'expérimenter, et
dont l'accueil cordial et les con-
seils éclairés m'ont été si précieux.*

*Témoignage de ma profonde gra-
titude et de mon admiration.*

INTRODUCTION

I. — NECESSITE D'UNE REACTION DECELANT LA TUBERCULOSE EVOLUTIVE

Lorsque dans la tuberculose, quelle qu'en soit la localisation, la clinique, la radiologie, ou d'autres moyens d'investigation ne fournissent que des éléments peu concluants pour faire le diagnostic, et lorsque l'examen bactériologique ne peut mettre en évidence les bacilles de Koch, la reconnaissance de la nature tuberculeuse de l'affection peut être assez souvent fort difficile. Mais en dehors des cas où malgré des examens multiples, la tuberculose reste douteuse, il y en a bien d'autres, où la tuberculose est incriminée, alors qu'en réalité elle n'est pas en cause.

Pour ces raisons, une réaction simple, rapide et strictement spécifique pourrait trouver dans de nombreux cas une application utile. Ainsi, dans les cas d'inflammation des séreuses qui s'accompagnent d'exsudat séro-fibrineux, il est souvent difficile de savoir si c'est la tuberculose qu'il faut incriminer, ou si c'est une autre cause qui a déterminé la maladie.

Cette discrimination entre l'origine tuberculeuse et non-tuberculeuse de la maladie est d'une haute importance au point de vue thérapeutique et pronostique. Dans ce qui va suivre nous ne nous occuperons que des considérations qui concernent la méningite tuberculeuse. Car, si dans la plupart des cas le diagnostic étiologique n'est pas urgent au point qu'on peut attendre la réponse que donne l'inoculation au cobaye, il n'en est pas de même de la méningite tuberculeuse. C'est en effet dans cette maladie qu'une réaction rapide s'impose de toute urgence, lorsque les autres moyens d'investigation sont défaillants.

Au point de vue théorique une telle réaction doit déceler le cachet spécial que la tuberculose a imprimé aux différentes humeurs, qui constituent le matériel de la réaction. Car l'état allergique général décelable par la cuti-réaction à la tuberculine ne prouve pas encore le rôle que la tuberculose joue dans l'affection en question.

Pour pouvoir incriminer la bacilliose dans la détermination d'une maladie, il faudrait que la réaction soit positive avec les humeurs qui proviennent des organes malades, et que la positivité de cette réaction ait la même valeur spécifique que la constatation des bacilles de Koch.

II. — DIVISION DE NOTRE TRAVAIL

Toutes les réactions de laboratoire que l'on utilise et que l'on a proposé d'utiliser dans le but d'établir le diagnostic de la méningite tuberculeuse, ont ceci de commun, qu'elles se servent du liquide céphalo-rachidien du

malade en question, pour leur examen. Cette constatation banale peut être cependant d'une certaine utilité pour nous, car elle engendre deux conséquences fondamentales qui nous serviront pour la division et la classification de notre sujet.

La première conséquence qui en résulte exige, qu'il n'y ait aucune modification appréciable du liquide céphalo-rachidien, au cours d'une tuberculose, tant que cette maladie ne se localise pas sur les méninges, ni sur le système nerveux.

La deuxième veut nécessairement, qu'en dehors de la tuberculose nerveuse ou méningée, il n'y ait aucune autre affection qui puisse engendrer les mêmes modifications du liquide céphalo-rachidien.

Sans la première conséquence il n'y aurait pas de possibilité de démontrer la localisation sur les méninges ou le système nerveux; sans la deuxième, la réaction serait dénuée de spécificité.

Pour la critique objective des réactions actuelles, toutes les deux conséquences sont d'une importance égale. La première nous écarte cependant de notre sujet, car elle dépend du problème de la barrière hémato-encéphalique, de l'origine, de la résorption du liquide céphalo-rachidien. Ce problème, objet d'une littérature très importante, nous semble cependant indispensable d'être présenté sous forme d'un résumé succinct. Nous lui consacrerons le premier chapitre.

La deuxième conséquence ne peut être examinée, que par la révision de toutes les réactions proposées et utilisées, en les soumettant aux affirmations et objections de la critique expérimentale que l'on peut trouver dans la littérature à ce sujet. Pour pouvoir donner une valeur

pratique à toutes ces réactions, nous ne pouvions pas faire autrement. Ce problème posé, nous donnerons une description très détaillée du liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse, analyse exposée dans le deuxième et troisième chapitre.

Enfin dans un dernier chapitre nous développerons quelques tentatives personnelles, effectuées dans le but d'établir une méthode de diagnostic pour la méningite tuberculeuse, en se servant des principes de la sensibilisation cutanée passive locale comme base théorique. Nous résumerons nos résultats dans les conclusions.

CHAPITRE PREMIER

La composition du liquide céphalo-rachidien et celle du sang sont fort différentes. Il est cependant hors de doute, que le liquide, c.-r. résulte du sang, que ce soit par filtration, par sécrétion, ou par un autre moyen quelconque. Dans ce processus, certains éléments sanguins passent dans le liquide à n'importe quelle concentration, d'autres y passent à partir d'un certain seuil, ou dans des conditions absolument exceptionnelles.

Tout cela suppose l'existence d'un organe, d'une barrière entre le sang et le l.c.r. Nous allons donc rechercher cet organe, et le décrire au point de vue anatomique, histologique, physiologique et pathologique.

§ 1. — *Notions d'anatomie et de physiologie de la barrière hémato-encéphalique.*

Anatomiquement parlant, il ne s'agit pas d'un organe différencié, mais d'un complexe d'organes, d'un complexe anatomique qui, d'après *Haguenau*, aurait un pouvoir sélecteur spécial pour chacun de ses composants. Contrairement aux idées de *V. Monakow*, de *Schmorl* et d'autres, qui attribuaient aux plexus choroïdes le rôle

exclusif de la barrière hémato-encéphalique, *Stern* et *Gauthier* prétendent que l'épendyme, les granulations de *Pacchioni*, la névroglie et l'endothélium vasculaire y participent au même titre que les plexus choroïdes. Ces expériences sont conformes à celles de *Laborde* et de *Behnsen*.

L'histologie a permis d'attribuer la formation du l.c.r. à un processus de sécrétion par les cellules appelées *globoblastes*. *Grynfelt* et *Euzière*, *Kafka*, *Cappeletti*, *Cavazzani*, etc. Les expériences de *N. Zand* ne semblent pas confirmer cette conception.

Les physiologistes ont voulu établir le lieu d'origine et le lieu de résorption du liquide. Le lieu d'origine au niveau du plexus choroïdes a été démontré par les expériences de *Dandy* et *Blackfan*, de *Cushing* et d'autres qui, par l'obstruction de l'aqueduc de *Sylvius* et des trous de *Monro*, ont provoqué des hydrocéphalies bi et unilatérales. Les observations cliniques des malformations congénitales et des tumeurs compressives réalisant des hydrocéphalies ont pu être rattachées à ce même ordre de phénomènes. Les travaux de *Sicard*, de *Riser* et *Sorrel* ont démontré que la sécrétion du l.c.r. s'effectue sur toute la hauteur du névraxe au niveau des capillaires méningés.

Le lieu de résorption du l.c.r. a été recherché au moyen d'injections de substances colorantes diverses, puis par la recherche de ces colorants dans les divers organes nerveux post mortem. Alors que *Lewandowsky* ne les retrouvait que dans les urines et le sang veineux, *Weed* les trouva dans les sinus de la dure mère et dans les villosités arachnoïdiennes, d'accord avec les constatations de *Cestan*, *Riser* et *Laborde*. Ces matières

colorantes furent retrouvées plus tard par *Klestadt*, *Cornil*, *Girard*, au niveau des plexus choroïdes. *Monakow* les constata même dans la substance nerveuse, et émit l'hypothèse de la circulation transcérébrale du liquide c.r. Les granulations de *Pacchioni* (*Sicard*) et les gaines lymphatiques furent également incriminées.

§ 2. — *Notions de pathologie de la B. H. E.*

Ce que peut nous apprendre la pathologie au sujet de la B. H.E. doit nous intéresser encore davantage, car l'apparition des microbes, d'anticorps, ou d'éléments chimiques, pouvant servir de base pour les réactions de diagnostic, témoignent soit d'une altération de la perméabilité, soit de leur production *in loco*.

Il est acquis que la barrière hémato-encéphalique est susceptible de modifier, sous l'influence de facteurs pathologiques, la perméabilité hémoliquidienne. Et ceci surtout au cours des méningites où certaines substances qui normalement ne passeraient pas, peuvent s'y trouver en quantités plus ou moins abondantes (sels de Hg.). Il en est de même au cours des grandes pyrexies, d'où une explication de l'action curative de la malariathérapie au cours des affections parasymphilitiques (*Wagner v. Jaurégg*). Nous allons énumérer les constatations publiées à ce sujet, concernant l'existence des anticorps dans le l.c.r. et leur condition de passage à travers la B.H.E.

Le l.c.r. est pauvre en ferments en général. La présence d'un ferment amylolytique y a été observé depuis longtemps. Plus récemment d'autres ferments et anticorps ont été observés dans le liquide.

Ainsi *Péhu* signale que le l.c.r. humain dissout les globules rouges du chien, ne dissout que difficilement

ceux du mouton et pas du tout ceux du lapin. *Danielopou* et *Troisier* constatent au contraire la dissolution des globules du lapin, mais non de ceux du mouton. A l'état pathologique un grand nombre de ferments sont capables d'apparaître dans le l. c.-r. Mais le plus souvent les anticorps sont probablement d'origine locale, car ceux qui naissent en dehors du système nerveux ne traversent que très difficilement la barrière. Ainsi *Widal* et *Sicard* admirent que les agglutinines typhiques ne passaient pas. Mais ce fait, exact dans un grand nombre de cas, n'est pas absolu. *Weil* et *Gaertner* ont montré que l'on pouvait les déceler dès que le taux d'agglutination dépasse le chiffre de 1/6000. Pour *Starkenstein* et *Zitterbart* ce chiffre serait encore plus petit (1/10.000). Les mêmes constatations se dégagent des recherches de *Weil-Félix* pour le typhus exanthématique, où l'agglutination du proteus X au taux de 1/100 permet le passage des anticorps à travers la barrière et l'apparition dans le l. c.-r. *Petit*, *Troisier* et *Clément* signalent la présence d'agglutinines dans le l. c.-r. au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Tout en sachant que les affections typhiques soient susceptibles de complications nerveuses centrales, on peut très bien supposer le passage des anticorps dans le l. c.-r. sans aucune atteinte des centres nerveux; mais la traversée de la barrière par les anticorps agglutinants, lytiques ou autres, n'est pas définitivement démontrée.

Par contre, la naissance in loco des anticorps est établie sans conteste, par la mise en évidence de leur présence dans les affections s'attaquant exclusivement au système nerveux. Ainsi *Sabrazès* et *Rivière* trouvent des agglutinines dans le liquide au cours du tétanos, *Herman*,

Halber et *Mutermilch* trouvent des hémolytines dans l'hémorragie méningée, et dans certaines affections neurotropes, *Vincent* et *Bellot* trouvent des précipitatives au cours de la méningite cérébro-spinale. En ce qui concerne les sensibilisatrices dans le liquide, c'est dans la syphilis que leur comportement est le mieux connu. Chacun sait en effet, que si 3-4 ans après le chancre, la réaction de *Bordet-Wassermann* est positive dans le l. c.-r., une complication nerveuse est à craindre à l'avenir.

Le problème des anticorps tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien est très mal connu. Les expériences de *Vincent* et *Combes* à ce sujet ne sont pas concluantes. Les réactions de fixation du complément avec l'antigène méthylé ou avec l'antigène à l'œuf, donnent également des résultats contradictoires, ainsi que cela se dégage des expériences sur le liquide céphalo-rachidien des enfants tuberculeux et non tuberculeux, (v. réaction de fixation du complément). Inversément, la tuberculose des méninges ne détermine probablement que des modifications minimales dans la structure sérologique du sang, ainsi que le montrent les expériences d'*Achard*, *Bariéty* et *Codounis*.

Nous croyons que la tuberculose tant qu'elle ne se localise pas sur les régions situées au delà de la barrière, ne détermine aucune modification importante du liquide céphalo-rachidien, quelle que soit la gravité de la maladie et l'étendue des lésions. En faveur de ces suppositions plaident les expériences de *Quérèngal des Essarts* qui n'a pas constaté des réactions de floculation à la résorcine dans le sang, mais seulement dans le liquide céphalo-rachidien dans les cas de méningite tuberculeuse pure. Inversément au cours d'une tuberculose n'in-

téressant ni les méninges, ni le système nerveux, cette réaction n'a jamais été positive dans le liquide céphalo-rachidien.

CHAPITRE II.

LES METHODES DE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE MENINGEE

Dans les cadres de notre travail, nous ne pouvons pas nous étendre sur toutes les réactions de la tuberculose en général qui ont été proposées. Nous nous bornerons donc dans ce qui suit, à ne mentionner que les méthodes et tentatives qui ont pour but le diagnostic de la méningite tuberculeuse. Pour pouvoir passer en revue ces différentes méthodes, nous distinguerons deux sortes de réactions : Les réactions effectuées *in vitro*, et les réactions effectuées *in vivo*. Ces deux catégories seront subdivisées de la manière que l'on verra à propos de chacune d'elles.

LES REACTIONS DE DIAGNOSTIC IN VITRO

Nous décrirons dans cette première catégorie, l'examen bactériologique, cytologique, chimique et les réactions immunologiques. Les deux premiers sont employés couramment dans tous les laboratoires; les autres, plus ou moins fidèles, ne sont pas entrées dans la prati-

que journalière, mais nous ne leur accorderons pas pour cela moins d'importance.

En passant en revue ces différentes réactions, le lecteur aura une vue d'ensemble détaillée sur la question du liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse. En suivant le plan classique, nous ferons précéder ces différentes méthodes par la description de l'aspect clinique du liquide céphalo-rachidien qui, par lui-même permet souvent de soupçonner la nature de l'affection.

§ 1. — *L'aspect clinique du l. c. r. dans la M. T.*

Retiré par la ponction, ce liquide est limpide, clair, quelquefois légèrement verdâtre (*Calmette*), quelquefois xanthochromique (*Riser*), souvent trouble à la période terminale de l'affection. Quelques heures après la ponction il se forme un coagulum fibrineux. Celui-ci n'est pas spécifique à la M. T., car d'après *Ammerschlager* ce coagulum peut exister à la période de déclin des méningites purulentes. Ce coagulum est riche en éléments cellulaires et microbiens, d'après *Netter et Gendron*, *Beno-liel*, etc.

§ 2. — *Examen bactériologique.*

Le nombre des réactions positives, parmi celles qu'on est amené à effectuer, est variable selon la période de la maladie et selon les examinateurs. Au début de la maladie les B. K. sont plutôt rares. A la période d'état les chiffres varient de 44 à 80-90 % selon les chercheurs. *Riser* conseille la centrifugation prolongée pendant 5 minutes à grande vitesse (3000 tours). Le culot sur la lame doit être coloré par la méthode de *Ziehl*. D'après les statistiques de *Netter et Gendron*, de *Fürbinger*, de *Riser*, etc., on doit trouver à la période d'état, par une

technique analogue, des B. K. dans 80% des cas, et même plus. D'autres, tels que *Benoliel*, *Rocha Pereira*, n'estiment qu'à 60-66% les résultats positifs. Quelquefois il y a intérêt à regarder le coagulum fibrineux, car dans ses mailles il y a souvent des microbes et des éléments cellulaires emprisonnés.

Si l'on ne trouve pas de B. K. à l'examen direct, la bactériologie peut encore nous donner une réponse, mais elle ne sera plus intéressante, car pour l'avoir il faut attendre un minimum de 7 à 10 jours. *Sàenz* et *Costil* défendent l'intérêt diagnostique de la méthode par ensemencement du liquide céphalo-rachidien sur milieu de *Læwenstein* ou de *Petrarani*. En râclant la surface du milieu de culture, dès le 7^e jour (dans 65% des cas) on peut mettre en évidence au microscope des bacilles acido-résistants.

Miller H. R., dans le même ordre d'idées, injecte des crachats tuberculeux, colorés au violet de gentiane dans le foie des cobayes, où il les retrouve 7 jours plus tard. Mais ces réponses sont trop tardives pour la méningite tuberculeuse.

§ 3. — *Examen chimique.*

Cet ordre de réactions n'est que d'une valeur secondaire. Les réactions chimiques à proprement parler ne sont pas spécifiques (Réaction de *Waltner*, réaction de la tyrosine, etc.), et les réactions quantitatives ne fournissent pas un argument pathognomonique, en dépit des difficultés de technique. Notons l'augmentation de l'albumine qui de 0,30 à 0,40 g. monte à 0,60 du 4^e au 10^e jour et qui atteint et dépasse 1 g. et 1,50 g., si la maladie

se prolonge au delà du 10^e jour. L'hyperalbumose est parallèle avec la polynucléose. (*Tassovatz.*)

En ce qui concerne les chlorures, *Mestrezat* a insisté sur la diminution de leur taux au cours de la méningite tuberculeuse. D'après les travaux de *Nobécourt* et *Roger* le chiffre normal des chlorures est de 7 g. 43; s'il s'abaisse à 5-6 g., mais cette diminution, pour *Benoliel* dépend de la période évolutive de la tuberculose méningée.

Sicard et *Rousseau-Langwelt* et bien d'autres ont remarqué la forte diminution du taux de glucose qui peut tomber à 0,05 à 0,10 g. pour 1000.

§ 4. — *Examen cytologique.*

Inaugurée par *Widal*, *Sicard* et *Ravaut* en 1901, cette méthode a beaucoup perdu de sa valeur spécifique. La lymphocytose liquidienne se rencontre, en effet, dans le zona, herpès, oreillons, chorée, mais aussi dans la spirochétose ictéro-hémorragique, poliomyélite, méningites sérieuses et syphilitiques, et la confusion de ces affections avec la méningite tuberculeuse n'est pas toujours facile à éviter au début. D'autre part, la lymphocytose n'est pas absolue, car l'aspect cytologique du liquide tuberculeux est variable selon la période d'évolution, et selon l'existence ou la non existence d'une granulie concommittante (*Tassovatz*, *Merklen*, *Weill* et *Monriquard*, *Reilly*, etc.). La fréquence de la lymphocytose serait de 80 p. 100 selon *Péhu* et *Dufourt*, de même que selon *Riser*. Par contre *Wedemeyer* prétend que la polynucléose est l'image caractéristique de la M. T., à condition qu'une technique spéciale soit observée.

Au début le liquide est souvent à peine modifié. (Obs. de *Girard* et *Caussade*). Le nombre des lympho-

cytes augmente d'abord, puis il diminue pour faire place aux polynucléaires dont le chiffre dépasse celui des lymphocytes, et ainsi à la période d'état la formule est renversée dans un certain nombre de cas.

Wedemeyer, dans une publication curieuse, affirme que la polynucléose, loin d'être une formule d'exception, est au contraire la règle, et la méconnaissance de ce fait est due à ce que, par suite d'une fragilité particulière, les polynucléaires se détruisent pour la plupart au cours de la centrifugation. Si on recueille les cellules par sédimentation, leur nombre est supérieur à celui des lymphocytes.

La sédimentation in vivo (*Jeanselme et Chevallier*), la centrifugation sans défibrination, les ponctions abondantes et trop souvent répétées, les examens tardifs peuvent être autant de causes d'erreurs, et modifient grandement l'image cytologique.

Aussi, en présence de telles discordances, on a cherché à trouver la spécificité de l'affection dans d'autres cellules que les lymphocytes. *Tassovatz* attribue cette spécificité aux monocytes, et *Wedemeyer* à certaines cellules, qui restent réfractaires à la coloration par le vert de méthyle-pyronine. Ces cellules d'après *Naegeli* ne peuvent pas provenir de la série lymphoïde.

La raison de la lymphocytose ou de la polynucléose n'a qu'un intérêt théorique. La lymphocytose est une modalité réactionnelle des méninges contre le B. K. (*Widal*), au même titre que des autres séreuses. Les lymphocytes les plus riches en lipases (*Berbel*) s'attaquent le plus activement à l'enveloppe ciro-graisseuse des bacilles.

La polynucléose doit traduire l'existence d'un foyer

caséeux concomittant (*Lewkowitz*), une association microbienne (*Guinon*), une granulie généralisée, où l'abondance des toxines provoque l'intervention des agents les plus puissants de la défense réactionnelle (*Riser et Roques*).

Mais, malgré la variabilité et la non spécificité des lymphocytes et des formules mixtes, la polynucléose est rare et le diagnostic cytologique reste un adjuvant utile pour déceler l'étiologie de la tuberculose dans nombre de méningites avec une grande probabilité.

§ 5. — *La réaction de précipitation.*

Cette méthode est sans intérêt pratique, car elle n'est pas spécifique. *Calmette* et *Massol* ont constaté encore avant la guerre, que le sérum des bovidés immunisés contre la tuberculose par le B. C. G., donnait une précipitation avec la tuberculine dans certaines conditions. *Vincent* et *Combes*, dans la méningite cérébro-spinale, observent une précipitation spécifique dans le liquide céphalo-rachidien, par adjonction à celui-ci d'un autoly-sat de méningocoques homologues. Ces mêmes auteurs voulant appliquer ce même phénomène au diagnostic de la méningite tuberculeuse, ont procédé de la façon suivante : 100 gouttes de liquide céphalo-rachidien sont mises en présence de 1 gr. de tuberculine brute. 12 heures après un séjour à l'étude à 38° on voit apparaître un louche très net.

Malheureusement la même précipitation est obtenue avec des liquides de sujets non tuberculeux, méningitiques ou syphilitiques cérébraux. Néanmoins un résultat négatif permettrait d'exclure la suspicion de la tuberculose des méninges. Signalons enfin que *Zwick*, *Szaboky*

et *Potter* ont trouvé que cette réaction est positive chez les sujets absolument sains.

§ 6. — *La réaction de fixation du complément.*

La réaction de fixation du complément appliquée à la tuberculose, s'inspire de la méthode de *Bordet-Guegon*, au même titre, que la réaction de *Wassermann*, qui s'applique au diagnostic de la syphilis.

Néanmoins cette réaction, par suite des difficultés techniques concernant la préparation d'un antigène capable de s'unir aux anticorps tuberculeux est entrée dans la pratique beaucoup plus tard, que la réaction de *Wassermann*.

Depuis que *Besredka* à partir des cultures, sur milieu alcalin au jaune d'œuf, a pu perfectionner la préparation de son antigène, et depuis que *Boquet* et *Nègre* ont isolé un antigène, à partir d'une culture additionnée de bile, par l'alcool méthylique, cette méthode a été largement appliquée au diagnostic de la tuberculose humaine et animale.

Mais la réaction de fixation du complément appliquée au diagnostic de la méningite tuberculeuse ne donne pas des résultats encourageants, malgré sa fidélité relativement grande dans les autres tuberculoses. L'antigène à l'œuf et l'antigène méthylique donnent en effet des réactions positives dans 85 à 95 pour cent des cas de tuberculose, selon les différents auteurs, dont les résultats sont rassemblés dans le livre de M. *Calmette*, *Boquet* et *Nègre*, mais il semble que le liquide céphalo-rachidien en cas de tuberculose méningée n'est pas capable de réagir de la même façon que le sérum sanguin. *Urbain* dans sa monographie reconnaît, que les auteurs qui ont

recherché les anticorps tuberculeux dans cette affection, ont obtenu des résultats négatifs.

Sur 12 réactions effectuées, 12 réactions négatives *Besredka* et *Netter*, *Pissavy*, *Grumbach* et *Giberton* observent des réactions négatives dans 3 cas à marche rapide. Dans un 4^e cas à évolution plus longue, la réaction positive au début redevient négative la veille de la mort.

Rieux oublia 1 cas négatif, *Crampon* deux cas négatifs et *Bouvier* 1 cas positif sur deux méningites tuberculeuses. Les observations de *Aloing* et *Saugeron* et celle de *Massias* ne sont pas plus convaincants à ce sujet.

On peut donc dire, que la réaction de fixation du complément dans la tuberculose méningée est à l'heure actuelle inutilisable pour le diagnostic.

§ 7. — *La réaction de flocculation à la résorcine de Vernes.*

On sait que la courbe de flocculation dessine un sinusoïde, lorsque dans une série de tubes, on met le sérum et le réactif flocculant ensemble l'un à dose fixe, l'autre à doses régulièrement croissantes. Le résultat est déterminé par la lecture sur l'échelle photométrique de la valeur constatée par le photomètre.

Cette méthode appliquée au diagnostic de la syphilis, avec comme réactif le péréthyrol, fut ensuite étendue au diagnostic et pronostic de la tuberculose, avec comme réactif la résorcine.

Pour le diagnostic de la méningite tuberculeuse, cette méthode a donné des résultats remarquables d'après *Quérengal des Essarts* qui l'a éprouvée sur un grand nombre de malades.

La technique en a été fixée par *A. Vernes*. On ajoute

à 0,4 cc. de liquide céphalo-rachidien, 0,8 cc. de la solution de résorcine à 66%. On fait deux lectures au photomètre. La première, immédiatement après avoir ajouté la solution de résorcine, la deuxième deux heures après. Le degré photométrique est obtenu par la différence entre les deux lectures.

D'après les résultats de *Quérèngal des Essarts*, dans la méningite tuberculeuse, ce degré de floculation est très élevé. Il convient de noter en plus que si le processus bacillaire est strictement limité aux méninges, le sérum sanguin reste le plus souvent normal. Dans les tubercules viscérales et séreuses non méningées, le liquide céphalo-rachidien reste absolument normal.

Alors que dans la tuberculose méningée l'indice photométrique est très élevé dans les méningites non bacillaires, syphilitiques secondaires, ourliennes, lymphocytaires, à pneumo, à méningocoques etc. ce chiffre est très faible et dépasse rarement 20, alors que dans la méningite tuberculeuse il dépasse 100 et peut atteindre le chiffre 400.

Néanmoins, l'indice photométrique plus ou moins élevé peut se rencontrer en dehors de la méningite bacillaire dans certaines hémorragies méningées, dans les cas de compression de la moelle et dans les cas où le taux de l'albumine est très élevé. Dans les méningites suppurées l'absence de floculation est la règle. On peut observer cependant des indices plus ou moins élevés au cours de l'évolution. Ces faits sont attribués à la perméabilité méningée.

Tout à fait au début de la méningite tuberculeuse

la valeur photométrique peut quelquefois être faible au point de ne pas dépasser le chiffre 30.

Mais à part les quelques exceptions, la réaction à la résorcine peut être d'une grande utilité le cas échéant.

CHAPITRE III.

LES METHODES DE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE MENINGEE (SUITE) MANIFESTATION DES ANTICORPS TUBER- CULEUX PAR DES METHODES IN VIVO

Nous réunirons dans ce chapitre un grand nombre de réactions. Aucune d'elles d'ailleurs n'est spécifique du stade évolutif de la tuberculose. Si nous les développons en leur donnant la même importance qu'aux réactions spécifiques, c'est parce que nos modestes tentatives effectuées dans le but de donner une méthode de réaction, rentrent dans ce cadre nosologique. Nous n'apporterons malheureusement pas une épreuve pratique, l'expérience ayant infirmé notre hypothèse; nous ne faisons que contribuer à démontrer qu'aucune des méthodes *in vivo*, n'est susceptible à l'heure actuelle de permettre un diagnostic biologique certain. Afin de traiter les réactions rentrant dans ce cadre avec plus de commodité, nous diviserons la question en 3 parties :

Dans la première nous étudierons les réactions faites

sur le malade lui-même. Dans la deuxième partie nous examinerons les réactions effectuées sur les animaux, dont l'organisme a été sensibilisé entièrement, soit activement, soit passivement. Enfin, dans la troisième partie il sera question des réactions de sensibilisation locale et passive de la peau de sujets neufs.

§ 1. — *Réactions effectuées sur les malades eux-mêmes.*

Dans ce premier paragraphe, il s'agit de réactions, qui ont pour but de déceler l'intolérance, l'état d'hypersensibilité du malade vis à vis de la tuberculine. La cuti-réaction de *von Pirquet*, l'intradermoréaction de *Mantoux*, s'adressent à la peau, l'ophtalmo réaction de *Wolff-Eisner-Calmette* s'adresse au cul de sac conjonctival de l'oeil. De toutes ces méthodes la plus connue et la plus utilisée est celle de *von Pirquet*. Ces réactions n'ont aucune valeur localisatrice de la tuberculose ; elles indiquent qu'il y a quelque part, dans l'organisme, de la tuberculose.

Cependant dans certains cas d'après *Lukacs* il y aurait une évolution de la cuti-réaction, qui serait quelque peu spéciale à la méningite tuberculeuse, sans que pour cela elle puisse atteindre la valeur d'un argument pour la localisation méningée. Dans le cas à début torpide et atypique il y aurait - d'après cet auteur - une disparition ou un affaiblissement de la cuti-réaction après 1 ou 2 jours de persistance. Mais la réaction réapparaît 12 à 16 heures plus tard, et la mort survient quelques heures après.

Certains auteurs en particulier *Wildbolz* se sont demandés, si cette hypersensibilité vis à vis des produits antigéniques homologues, ne pouvait pas être éprouvée

en se servant des urines du malade, car celui-ci doit éliminer de la tuberculine ou des produits analogues en quantité plus ou moins grande, selon l'intensité de l'évolution. D'où la naissance de l'*uréo-réaction*, dont l'infidélité et la non spécificité ont été démontrées par *Bezanson* et *Weil*, par *Orstein* et *Steinbach* et par bien d'autres.

La méthode de l'*uréo-réaction* a eu un grand retentissement à son époque. *Nasso* a eu l'idée de l'appliquer au diagnostic de la méningite tuberculeuse, en remplaçant les urines par le liquide céphalo-rachidien. Peu après *Gertrude Usbeck* a démontré la non spécificité de cette réaction, et ainsi elle ne peut pas trouver place dans la pratique.

§ 2. — *Réactions par sensibilisation générale active ou passive.*

Dans ce deuxième paragraphe nous étudierons des réactions, que l'on pratique sur des animaux sensibilisés, et non plus sur les malades eux-mêmes. Ces animaux peuvent être sensibilisés activement, soit par une injection d'une dose faible de B. K., soit par une injection de bacilles tués par la chaleur, soit par une injection d'antigènes spéciaux, celui de *Florence*, *Seibert*, de *Boquet* et *Sandor*, etc.

Par cette sensibilisation active l'organisme entier de l'animal vierge devient intolérant au bout d'un temps variable; la durée de cet état est longue, il peut même persister jusqu'à la mort.

Ces animaux peuvent être sensibilisés passivement, c'est-à-dire par une injection d'humeurs provenant du malade en question (sérum, liquide céphalo-rachidien, liquide pleural, etc...) aux animaux neufs.

La sensibilisation passive s'installe dans l'organisme neuf au bout de quelques heures, mais elle est de faible durée, variant de quelques heures à quelques jours.

La sensibilisation passive peut être générale, par une injection massive en prenant la voie intra-cardiaque, ou intra-veineuse par exemple. Elle peut être locale (le plus souvent cutanée) par injection d'une faible quantité dont on empêche autant que possible la diffusion (injection intra-dermique).

Ces considérations étiologiques ne sont pas valables en totalité dans le cas de la tuberculose, du moins pour un grand nombre d'auteurs. La sensibilisation passive est notamment une question, qui est très discutée, en dépit d'un grand nombre de résultats positifs de certains expérimentateurs.

Si l'on essaye d'appliquer ce qui vient d'être dit à la pratique, on constate que les méthodes de sensibilisation active sont peu utilisables. Elles nécessitent une surveillance et un soin constant des animaux, car leur état de sensibilisation peut varier d'un jour à l'autre.

Les méthodes de sensibilisation passive sont très pratiques, mais leurs résultats sont trop incertains pour en faire une réaction.

Voyons d'abord les expériences de sensibilisation passive générale, en dehors de la tuberculose, dans la tuberculose, et dans la tuberculose nerveuse. La possibilité de la transmission de l'état allergique des sujets malades aux sujets normaux, par le sérum des sujets allergisés fut l'objet de nombreuses expériences, qui datent presque de l'époque de la découverte du phénomène de l'anaphylaxie par *Richet* et *Portier*. Au début on se servait de ces réactions pour l'examen de la spécificité antigénique des sérums hétérogènes, en sensibilisant les animaux d'u-

ne certaine espèce avec le sérum d'une autre espèce. Seule l'injection déchaînante par le sérum de l'espèce déterminée est capable de donner une réaction anaphylactique. Nous citerons à ce sujet les expériences de *Bruck* par exemple.

Puis on étudiait les états d'hypersensibilité alimentaire, et toutes sortes d'états voisins rentrant dans le cadre des maladies dites allergiques (asthme, urticaire, etc) d'après les recherches de *Widal* et ses collaborateurs.

Mais bientôt les états infectieux deviennent l'objet de recherches sur la sensibilisation passive. Ainsi dans la fièvre typhoïde *Zinsser* et *Parker*, dans la pneumonie *Seligmann*, puis *Weil* et *Torrey*, dans la tuberculose *Lesné* et *Dreyfus*, essayent de transmettre passivement les états d'intolérance.

Comme antigène on emploie l'autolysat microbien spécifique, mais celui-ci étant souvent extrêmement toxique, *Dale* en Amérique, *Schultze* en Allemagne, découvrent la méthode d'anaphylaxie passive *in vitro*. Cette méthode consiste en la sensibilisation passive d'un animal neuf, par le sérum d'un animal infecté, puis l'animal sensibilisé passivement est sacrifié. On en prélève une corne utérine, et on la fixe dans une solution physiologique à l'aiguille d'un appareil enregistreur. Les contractions de l'utérus, à partir du moment où l'on additionne au liquide physiologique quelques gouttes de l'antigène spécifiques, sont rendues ainsi plus lisibles.

Par cette méthode beaucoup de tentatives jusqu'alors négatives deviennent aisément vérifiables, et concluantes dans le sens positif. Par exemple, après les résultats négatifs de *Schloss* et de *Seligmann*, les réactions deviennent positives entre les mains de *Weill* et *Torrey* dans la Pneumonie.

En ce qui concerne la tuberculose, *Doerr* mettait en doute leur réalité en dépit des expériences de *Zinsser*, *Enders*, *Schilling* et d'autres. D'ailleurs on connaît également les expériences de *Marie* et *Tiffeneau*, *Slatineanu* et *Danielopolou*, *Oscar Bail*, *Orsini*, etc. qui plaidaient en faveur de sa réalité. Il en est de même des expériences de *Seligmann* et *Klopstock*.

Tout à fait récemment *Popper*, *Teitel-Bernard* et *Raileanu* confirment la possibilité et la régularité de la réaction, à condition, que le sérum physiologique, dans lequel se trouve la corne utérine, soit mélangé de tuberculine pendant 24 heures. Une nouvelle injection de tuberculine déclencherait alors les contractions.

Les premières tentatives de diagnostic dans la méningite tuberculeuse par la sensibilisation passive sont celles de *Lesné* et de *Dreyfus*. Ils voulurent dès 1909 préconiser l'anaphylo-diagnostic de cette affection par le liquide céphalo-rachidien et par l'injection de tuberculine comme antigène, 24 heures après l'injection préparante. Mais les crises anaphylactoïdes que présentèrent les cobayes n'ont pas donné des résultats constants et spécifiques.

Des expériences analogues ont été effectuées par des psychiatres tout à fait récemment. Ils prétendirent démontrer, que certaines schizophrénies et certaines formes de la démence précoce sont d'origine tuberculeuse. Ainsi *Claude*, *Coste*, *Valtis* et *Van Deinse* ont isolé des B. K. 12 fois sur 13 cas d'hébéphréno-catatonie, *Baruck*, *Biedermann* et *Albane* ont obtenu des réactions d'anaphylaxie passive avec le liquide céphalo-rachidien des déments précoces, *Abely* et *Coulon* avec leur sérum obtiennent les mêmes résultats, mais échouent avec le liquide céphalo-rachidien. *Couderc*, *Hollander* et *Rouvroy*,

Toulouse, Schiff, Valtis et Van Deinse affirment également l'étiologie bacillaire des troubles mentaux cités plus haut, sans pratiquer cependant des épreuves de sensibilisation passive.

§ 3. — *Les réactions de sensibilisation cutanée passive et locale.*

Nous rangerons dans ce troisième et dernier paragraphe les considérations desquelles nous espérons tirer un argument en faveur d'un diagnostic pour la tuberculose méningée. Ce problème de la sensibilisation cutanée locale et passive précédera nos investigations personnelles, et ainsi nous croyons apporter plus de facilité à leur description.

La sensibilisation cutanée passive et locale est une méthode qui fut inaugurée par *Prausnitz* et *Küstner* en 1921. Cette réaction consiste en l'injection dans le derme de la face antérieure de l'avant-bras d'un sujet sain, de sérum d'un sujet sensibilisé, puis en l'injection de l'antigène au même endroit quelques heures après la première piqûre.

La réaction de *Prausnitz* et *Küstner* a été utilisée dans un grand nombre de maladies, dites allergiques. Mais son champs d'utilisation fut étendu également à un certain nombre de maladies infectieuses. C'est ainsi que l'on a pu rendre sensibles des individus sains, sensibles localement et non généralement), vis à vis de la luétine, de la trichophytine, de la tuberculine, du vaccin gonococcique, etc., tel que cela ressort des expériences de *Lehner* et *Rajka*, *Reichle* et *Goldblatt*, *Moro* et *Keller*, de *Fernbach*, de *Konrad*, etc. Cette réaction n'est pourtant pas applicable au cas du sérum de scarlatineux et des streptocoques des scarlatineux, d'après *Brookmar*

et *Lacka*. D'autre part, en matière d'allergie infectieuse, ces méthodes ne sont praticables qu'à la condition d'ajouter à la substance antigénique une substance adjuvante, telles que les solutions protéïdiques, lipôïdiques ou glucosidiques, du sérum sanguin, de la lymphe vaccinale, de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure de l'oeil, etc.

En ce qui concerne la tuberculose, *Bordet* prétend, que la réaction de Prausnitz Küstner ne donne pas de réactions probantes avec la tuberculine, de sorte que l'on ne peut affirmer la dépendance de l'allergie tuberculeuse d'un anticorps sensibilisant.

Mais la tuberculine ne peut pas être considérée comme un antigène vrai, car elle ne sensibilise pas, même si elle est adsorbée par des particules de charbon (*Boquet* et *Valtis*). La réaction de Prausnitz-Küstner ne peut pas être obtenue avec la tuberculine seule, car il faut une substance adjuvante. D'autre part, les auteurs, qui ont cherché l'action du sérum des tuberculeux sur la tuberculine, en mélangeant ces deux substances avant de les injecter à des individus tuberculeux, ont obtenu des effets tout à fait opposés. Ainsi *Pickert* et *Loewenstein* trouvent, que la réaction est de cette façon tantôt renforcée, tantôt diminuée. *Jadassohn* prétend, que le sérum normal active l'effet de la tuberculine. Les résultats de *Herrman*, *Salamon* et *Valtis* sont superposables à ceux de *Pickert* et *Loewenstein*.

Il nous semble donc, que devant ces constatations contradictoires il serait intéressant de développer les différentes conceptions actuelles sur le mécanisme intime de cette réaction.

D'après *Lewis*, ce mécanisme consisterait en une préparation à la sécrétion d'histamine, ou de produits

analogues, par une injection du sérum sensible, à l'endroit de cette injection, c'est-à-dire au niveau des cellules du derme de l'animal neuf. Au moment de l'injection de l'antigène cette sécrétion d'histamine se déclencherait, et déterminerait la dilatation capillaire, la rougeur, et l'infiltration papuleuse au centre de la plaque.

D'autres auteurs semblent négliger cette hypothèse, qui a d'ailleurs été proposée pour expliquer l'allergie tuberculinique, et adoptent dans la réaction une union d'anticorps-antigène.

Storm van Leuwen et *Kremer* appuient cette hypothèse par des expériences très démonstratives, d'après lesquelles le sérum du sujet sensibilisé mélangé à de l'antigène ne confère plus le pouvoir transmissible, puisqu'il y a eu une sorte de neutralisation. Ils ont obtenu les mêmes résultats que *Lehner* et *Rajka*, en démontrant que dans le sérum du sujet sensibilisé il y a des principes qui renforcent la réaction cutanée (réagines ou allergènes) et d'autres qui inhibent celles-ci (déréagines ou anti-allergènes). Ces corps seraient spécifiques et n'existeraient pas en dehors de l'affection en question. La teneur en ces principes du sérum du malade est variable selon l'évolution de la maladie. Ainsi au cours d'une poussée évolutive ce sont les réagines qui prédominent, et au décours de la poussée ce seraient les déréagines, qui l'emporteraient. Par un grand nombre d'expériences *Kremer*, *Lehner* et *Rajka* démontrent que ces deux principes ne sont pas identiques et sont absolument indépendants l'un de l'autre.

Lewine et *Coca* ont trouvé que l'intensité de la réaction cutanée est parallèle à la teneur du sang en allergène transmissible, mais cette haute teneur en allergène ne diminue pas toujours après la guérison.

D'après les théories qui prétendent expliquer le mécanisme de la réaction de *Prausnitz-Küstner* comme une réaction d'antigène — anticorps, il nous semble plus logique, de contester l'activité antigénique vraie de la tuberculine que de mettre en doute pour cette affection un mécanisme différent dans la formation de la papule hyperémique.

Mais du fait que le sérum sensibilisé et la tuberculine, injectés ensemble, donnent tantôt des réactions plus fortes, tantôt des réactions plus faibles, on ne peut pas réfuter l'argument qui invoque pour la tuberculose un mécanisme différent dans la production de ce phénomène.

CHAPITRE IV.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nos expériences se limitent au problème du diagnostic de la tuberculose par la sensibilisation cutanée, passive, locale. Nous voulions surtout contribuer au diagnostic de la méningite tuberculeuse, mais en second lieu aussi au diagnostic de toutes les affections séreuses et viscérales que cette maladie peut engendrer. Nous espérons tirer quelques résultats encourageants de nos expériences, mais la seule chose qui se dégage de celles-ci comme conclusion, c'est que les résultats de cette méthode sont tout aussi inconstants, que ceux des autres réactions énumérées au chapitre précédent.

TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Les réactions ont été pratiquées sur l'oreille du lapin à l'exemple de certains expérimentateurs (*Lehner* et *Rajka*), car dans la tuberculose cette manière de procéder nous semblait plus commode.

Avec une aiguille à intradermo-réaction nous injections nos humeurs sensibilisantes et nos antigènes, jusqu'à la formation d'une petite bulle d'environ 5 millimètres

de diamètre, ce qui correspondait à 3-4 millimètres cubes de liquide.

Les humeurs utilisées étaient les suivantes :

- 1° du liquide céphalo-rachidien provenant
de malades atteints de méningite tuberculeuse,
de malades atteints de méningite non tuberculeuse,
de malades tuberculeux non méningés,
de malades non tuberculeux ayant une affection
quelconque.
- 2° du liquide pleural d'un enfant atteint de pleurésie tuberculeuse séro-fibrineuse,
- 3° du sérum d'enfants dont la cuti-réaction à la tuberculose était positive,
du sérum d'enfants chez qui cette réaction était négative,

Les antigènes utilisés étaient ;

- de la tuberculine brute diluée au 1/100^e de l'Institut Pasteur,
- des protéïdes tuberculeux précipités par le sulfhydrate d'ammonium,
- de l'antigène méthylrique de *Boquet et Nègre*.
- de l'antigène à l'oeuf de *Besredka*.

Avec ces humeurs et avec ces antigènes nous faisons les réactions suivantes :

a.) Réaction de *Prausnitz-Küstner*, c'est à dire injection de l'humeur sensibilisante dans le derme, puis 24 heures après, injection de l'antigène spécifique au même endroit.

b.) Réaction avec la substance adjuvante. Nous désignerons ainsi la méthode, où l'humeur sensibilisante

et l'antigène sont injectés ensemble; 24 heures après le même antigène est réinjecté au même endroit, à cause de sa parenté avec les expériences mentionnées plus haut.

c.) Réactions de contrôle : Injection de l'humeur et de l'antigène au même endroit (contrôle I).

Injection de l'antigène seul (contrôle II).

Injection de l'humeur sensibilisante seule (contr. III).

REACTIONS FAITES AVEC LA TUBERCULINE COMME ANTIGENE

OBS. No 1. — L'enfant B., hospitalisé depuis quelques jours, présente des symptômes d'une granulie généralisée. La P. L. faite le 30-1-37, ramène un liquide clair contenant 60 éléments lymphocytaires et des B. K. après centrifugation et coloration du culot.

EXP. No 1. — Avec ce liquide nous avons pratiqué les 3 sortes de réactions (le 30 et 31-11-37) :

Réaction de Prausnitz-Küstner : réaction très faiblement positive,

Réaction de la substance adjuvante : réaction nettement positive,

Réaction de contrôle : négatives.

A l'autopsie de cet enfant on a retrouvé des tubercules de la grosseur d'un petit pois au niveau des méninges.

OBS. No 2. — Mme E. M. L., 44 ans, paralytique générale depuis 1 an et demi, désorientée dans le temps et dans l'espace, gros tremblement, signe d'Argyll Robertson, n'a pas encore été soignée par l'impaludation. Antécédents tuberculeux pulmonaires. La ponction (6,

12, 37) ramène un liquide clair contenant 0,80 gr. d'albumine p. 1000; 3,6 leucocytes par mm³. Les réactions de Pandy, Weichbrodt, Wassermann, Hecht et Guillain sont absolument caractéristiques.

EXP. No 2. — Toutes les 3 réactions sont négatives (7, 12, 37).

OBS. No 3. — B. Pierre, 8 ans, granulie généralisée, signes d'atteinte méningée. Liquide clair, 25 lymphocytes par mm³, pas de B.K. à l'examen du culot.

EXP. No 4. — Réaction de Prausnitz-Küstner, négative.

Réaction à la substance adjuvante, positive.

Réactions de contrôle, négatives.

OBS. No 5 : Liquide purulent de l'enfant A... présentant des signes manifestes d'une méningite aiguë. A l'examen nombreux polynucléaires, bâtonnets faiblement mobiles, Grain négatifs. Ces microbes n'ont pas été identifiés, car ils n'ont pas poussé sur milieu gélosé, ni sur bouillon. Le liquide filtré sur bougie Chamberlain No 5 fut injecté aux lapins :

EXP. No 5. — Toutes les réactions étaient négatives (le 8-1-38).

Mais 48 heures après l'injection du liquide céphalo-rachidien une réinjection de tuberculine donne une réaction de Prausnitz-Küstner positive, et une réaction de la substance adjuvante positive. Les réactions de contrôle restèrent négatifs, mais à la suite de la réinjection de la tuberculine au 3^e jour, tous les foyers sont devenus hyperémiques.

OBS. No 6. — Avant l'expérience No 5 nous fai-

sions des injections avec un liquide provenant d'un enfant atteint de méningite à pneumocoques. Comme ce liquide n'a pas été filtré, mais simplement centrifugé, notre lapin mourut d'une septicémie généralisée avant que nous n'ayions pu lire les résultats des diverses réactions.

Il résulte des expériences qui précèdent, que dans deux cas de tuberculose méningée la réaction n'était positive qu'une fois. Dans 3 cas de méningite ou affections non tuberculeuses, la réaction de Prausnitz-Küstner était 2 fois négative, et une fois douteuse. Les réactions de contrôle sont toujours restées négatives.

Devant ces incertitudes nous avons pris le sérum sanguin d'un enfant manifestement tuberculeux, et d'un enfant à cuti-réaction négative. Nous éprouvions ces deux sérums de la même manière, que précédemment.

EXP. No 6. — La réaction de Prausnitz-Küstner était à peine plus hyperémique avec le sérum tuberculeux, qu'avec la sérum normal.

Les réactions de la substance adjuvante étaient positives dans les deux cas.

Les réactions de contrôle sont restées négatives. En résumé, ce nombre restreint d'expériences nous a prouvé nettement que pour ce diagnostic la tuberculine n'était pas de taille, de nous donner des résultats spécifiques et constants. Etant donné que la nature antigénique de la tuberculine est assez contestée, nous nous sommes demandés, si avec d'autres antigènes on ne pourrait obtenir de meilleurs résultats.

II. REACTION DE DIAGNOSTIC FAITES AVEC LES PROTOIDES TUBERCULEUSES.

Pour élucider le problème de l'activité antigénique

des protéïdes tuberculeuses, nous avons fait des expériences avec le liquide céphalo-rachidien, d'enfants atteints de méningite tuberculeuse et avec du liquide céphalo-rachidien d'enfants normaux. En outre, nous avons étudié le liquide sérofibrineux d'un enfant atteint de pleurésie tuberculeuse, et enfin du sérum normal et tuberculeux.

OBS. No 7. — 1° H. Maurice, nourisson de 4 mois, entre dans le service de M. Nobécourt, dans un état général grave. Après quelques jours d'amélioration les vomissements, la fièvre et d'autres symptômes généraux redeviennent alarmants sans aucun symptôme physique qui puisse rattacher son état à une cause morbide. La P. L. du 14-1-38, ramène un liquide clair absolument normal (0,6 éléments par mm³, et 0,20 d'albumine).

2° Un autre nourisson H.. Jean, âgé de 9 mois, hospitalisé depuis le 4 janvier 1938 a une cuti-réaction faiblement positive. Le 12-1-38 on découvre un foyer de broncho-pneumonie à la base droite (submatité et quelques râles sous crépitants discrets). Le liquide céphalo-rachidien est absolument normal, 0,9 éléments par mm³ et des traces d'albumine). L'examen est pratiqué le 14-1-38.

EXP. No 7. — (Le 15-1-38) Les deux liquides sont étudiés à notre point de vue. Les deux réactions de Prausnitz-Küstner sont négatives; la réaction à la substance adjuvante est faiblement positive dans le deuxième cas; les réactions de contrôle sont négatives.

Sur deux réactions qui devaient être négatives, nous avons obtenu deux réactions négatives. Nous voulions savoir alors comment cet antigène se comportait en présence d'humeurs tuberculeuses.

EXP. No 8. — (le 4-2-38) Nous prenions du sérum d'un enfant à cutiréaction négative, et du sérum d'un petit garçon atteint de tuberculose pulmonaire en évolution, ayant un érythème noueux en pleine efflorescence sur ses membres inférieurs..

La réaction de Prausnitz-Küstner était négative dans les deux cas.

Les autres réactions le furent également.

OBS. No 9. — C... Roland, 7 ans, malade depuis 15 jours. Fatigue générale, point de côté, signes physiques et radiographiques d'une pleurésie gauche. Le liquide de la ponction (24-1-38) est jaune-clair, séro-fibreux, contenant 95 pour 100 de lymphocytes et 5 p. 100 de polynucléaires. La cutiréaction est positive.

EXP. No 9. — (24-1-38). La réaction de Prausnitz-Küstner est négative. Celle avec la substance adjuvante est faiblement positive avec la tuberculine, et négative avec les protéïdes.

OBS. No 10. — L.. Odette, 10 ans, (de l'hôpital des Enfants Malades). Trépied méningé typique, antécédents collatéraux tuberculeux, anti-réaction tuberculeuse positive, Raideur de la nuque. Liquide céphalo-rachidien limpide; 111 éléments lymphocytaires, (lymphocytose absolue). Pas de B.K., Albumine 0,75 g p. 1000. Avec ce liquide on a obtenu :

EXP. No 10. — (3-2-38). Réaction de Prausnitz-Küstner négative. Avec substance adjuvante : faiblement positive. Contrôles : négative.

III. — REACTIONS DE DIAGNOSTIC FAITES AVEC LES ANTIGENES DE BESREDKA ET DE BOQUET ET NEGRE

EXP. No 11. — (3-2-38). Deux liquides céphalo-rachidiens absolument normaux, provenant de deux enfants, : A... Emile, âgé de 7 ans et L... Ginette, âgée de 8 ans sont éprouvés avec ces nouveaux antigènes. Tous les deux enfants sont atteints de pneumonie à début atypique, pseudo méningé.

Les 4 réactions de Prausnitz-Küstner effectuées avec les 2 liquides et avec les 2 antigènes sont négatives. Toutefois l'une des réactions effectuées avec l'antigène de Besredka est très faiblement hyperémique.

Les réactions avec la substance adjuvante sont tantôt positives, tantôt négatives.

Les réactions de contrôle le sont aussi.

EXP. No 12. — Avec les deux sérums, qui nous ont servi pour l'expérience No 8, nous refîmes les 3 sortes de réactions avec les deux nouveaux antigènes. Avec le sérum de l'enfant non tuberculeux nous obtînmes une réaction négative avec l'antigène de Besredka, et une réaction très faiblement positive avec l'antigène de Boquet et Nègre. Avec le sérum de l'enfant tuberculeux, toutes les deux réactions étaient négatives.

EXP. No 13. — Le liquide céphalo-rachidien de l'observation No 10 réessayé le 4-2-38 avec les antigènes de Besredka et les antigènes de Boquet et Nègre n'a donné aucune réaction positive.

CONCLUSIONS

Le diagnostic étiologique des tuberculoses à épanchement séro-fibrineux est souvent très difficile. Nous avons cherché un moyen pour déceler dans de tels cas la nature bacillaire du mal, au moyen d'une réaction rapide, dont la nécessité, surtout dans la méningite tuberculeuse s'impose de toute évidence.

Dans ce but, après avoir décrit toutes les réactions de diagnostic imaginées et utilisées, nous avons choisi la méthode de sensibilisation cutanée locale, passive, en dépit de ses résultats contestés en matière de tuberculose.

Pour ce faire, nous voulions nous rendre compte tout d'abord de l'action antigénique, tant discutée, de la tuberculine dans les réactions de sensibilisation. Nous étions obligés de constater que cette activité est d'une part défailante une fois sur deux dans les cas où elle devait agir comme antigène homologue, et d'autre part, elle est spécifique dans les cas où elle ne devrait pas agir, étant antigène hétérologue..

En faisant ces vérifications nous avons obtenu quelques résultats de transmission de la sensibilité de la peau à la tuberculine, les humeurs tuberculeuses et non tu-

tuberculeuses (liquide céphalo-rachidien, sérum sanguin, etc.) jouant le rôle de substance adjuvante.

Ayant ainsi une fois de plus constaté l'infidélité de la tuberculine en tant qu'antigène dans ces réactions, nous nous sommes adressés à d'autres corps antigéniques tuberculeux : protéides tuberculeux, antigène méthylique, antigène à l'œuf. Mais les résultats que nous avons obtenus avec ces derniers n'ont pas été supérieurs à ceux que nous donnait la tuberculine, quoique l'activité antigénique de l'antigène méthylique et de l'antigène à l'œuf vis à vis des sensibilisatrices tuberculeuses soit suffisamment démontrée par la réaction de fixation du complément.

Il faut donc reconnaître que cette méthode, quelle que soit la facilité de sa technique et sa rapidité, ne pourra donner des résultats intéressants, tant que l'on ne trouvera pas un antigène tuberculeux, qui puisse déterminer une réaction positive et spécifique dans le derme d'un animal neuf, en présence d'anticorps homologues.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY

VU :

Le Président de la Thèse,

M. GOUGEROT

VU :

Le Doyen,

M. TIFFENEAU

BIBLIOGRAPHIE

- HAGUENAU — in *Physiologie normale et Pathologique* de Roger et Binet, 1934, Masson.
- VON MONAKOW — *Schweiz. Arch. f. Neur u. Psych.* vol. VII, f. 2, 1921 p. 233 et vol. VII f. 1, 1920 p. 170.
- SCHMORL — *Zentralbl. f. allg. Path.* 1910, t. 21 p. 459.
- STERN et GAUTHIER — *Arch. internat. Physiol.* 1921-22, XVII, 391 et 1922-23, XX, f. 4, 31 mars 1923 p. 403.
- LABORDE ... Thèse de Toulouse, 1924-25.
- GRYNFELTT et EUZIERE — *C. R. Assoc. Anat.* XIVE Réun. 1912. Rennes et *C. R. Soc. Biol.* 1919, II. 1276.
- KAFKA — *Z. f. ges. Neur.* 1912, VIII, 132 et 1913, XV, 483.
- CAPELETTI — *Arch. Ital. di. Biol.* 1900, LX, 463.
- CAVAZZANI — *Idem*, 1892, XVIII, 475.
- N. ZAND — *Les plexus choroïdes* 1930. Masson.
- DANDY et BLACFAN — *Journ. of the Am. Med. Ass.* LXI, décembre 1913.
- CUSHING — *Journ. of Med. Researches*, XXXI, 1914 No 1.
- SICARD — in *Traité de Médecine* de Roger Widai et Teissier, t. XVIII, 1928, Masson.
- RISER et SORREL — *Presse Médicale*, 5 septembre 1928.
- WEED. — *Am. Journ. of Anatomy*, XXXI, 1, 1923.
- CESTAN, RISER et LABORDE. — *C. R. soc. Biol.* 1923, t. I, p. 73.
- KLESTADT : *Zentr. f. Allg. Path.* XXVI, No 6.
- GIRARD. — Thèse de Nancy 1928-29, t. II.

SICARD, — voir plus haut (14).

NETTER et GENDRON. — Bull. Soc. Pédiatrie, Paris 1911)
16 mai.

BENOLIEL S. — C. R. Soc. Biol. 93, 1925, 1553.

RISER. — Le liq. céph. rach. Masson 1929.

SAENZ et COSTIL. — C. R. Soc. Biol. 110, p. 1189.

MILLER H. R. — Journ. of the Amer. Med. Assoc. t. 78,
4, p. 279; 29, I. 1922.

MESTREZAT. — Le liq. céph. rachidien 1912, Thèse de
Paris.

GIRARD et CAUSSADE. — Soc. méd. de Nancy, 16 mars
1926.

WIDAL, SICAR et RAVAUT. — C. R. Soc. Biol.; octobre
1900, p. 648; Soc. Méd. Hôp. : 18, 31, 1901.

TASSOWATZ B. : Rev. française de Pédiatrie, 1933.

MERKLEN et MOURIQUAUD. — Soc. Méd. Hôp. Lyon,
4 juin 1912.

WEDEMEYER H. E. : Klin. Wochè. t. 14, No 24, 858 juin
1935.

LEWKOWITZ : Bull. Soc. Péd., Paris

GUINON. — Soc. Péd. Paris 1911, 276.

RISER et ROQUES : Ann. de Médecine, juillet 1921.

CALMETTE et MASSOL. — C. R. Acad. des Sciences 1910,
151, 285.

VINCENT et COMBES. — C. R. Soc. biol. 1909, 66, 981, 765.

ZWICK : Teitschr. f. Tub. 1909, 14, 276.

SZABOKY. — Folia Serologica, 1909, 3, 172.

PORTER. — Journ. of Inf. Diseases, 1910, 7, 87.

BESREDKA : C. R. Soc. Biol. 1935, 119, 252.

BOQUET et NEGRE. — Rev. Tub. 1920, 1, 257.

CALMETTE, BOQUET et NEGRE. — Infection bacillaire, etc. Masson 1936.

URBAIN. — Réaction de fixation du complém. Masson 1925.

BESREDKA. et NETTER. — in Urbain.

PISSADY, GRUMBACH et GIBERTON. — Rev. de la Tub. II., 1921.

RIEUX. — Ann. Inst. Past.: XXXV, juin 1921, p. 178.

CRAMPON. — Réun. biol. de Lille., in. C.R. Soc. biol. 1922, 1025
434.

ARLOING et LANGERON. — Rev. de la Tuberc. 1922, t. III.

MASSIAS Ch. — C.R. Soc. Biol. 87, 1922, 198 et 1279.

VERNES A. — Journées du centenaire de Villimin, 16-10-27
Etudes sur la sérologie de la tuberculose, Mass. 1926.

QUERENGAL DES ESSARTS. — Archives de l'Inst. Prophylactique : No 3, 1930, t. 3; No 3 1931, t. 3; t. 4, No 3, 1932; t. 4, No 4 1932.

UFFOLTZ : Tuberculose et séro-floculation à la résorcine: Vie médicale, 8, 1185, 1927.

LUKACS. — Monathsh. f. Kinderheilk. 46, 125, 2, 1930.

WIDBOLZ. — Kom. Blatt. f. Schw. Aertztzte, 1919, No 22, 793

BEZANÇON et WEILL. — Rev. de la Tuberc. 1921, 2, 319.

ORSTEIN et STEINBACH. — Am. Rev. of. tuberc. 1924, 10, 668.

NASSO. — Pediatra, 1922, 30, 193.

USBECK G. — Klin. Woch. 192, 2, 438.

Fl. SEIBERT. — Journ. of inf. diseases, 1932, 51, 383

BRUCK. — Berlines Kl. Woch. 1910, 517; arch. f. Derm. und Syph. 1909 XCVI, 241.

- SELIGMANN. — Zeitschr. f. Immunitätsf. 1911, IX, 79.
- WEILL et TORREY — Journ. of exp. med., 1916, t. 23, p. 1.
- LESNE et DREYFUS. — C. R. Soc. Biol. 1909, No 10.
- DALE H. H. — Journ. Pharm. and Exp. Ther. 1912-1913.
- MARIE et TIFFENEAU — SLATINEANN et DANIELOPOLOU — O. BAIL — ORSINI. ... cités in Calmette, Int. bacill. et la tuberculose. Masson 1936 p. 636.
- POPPER, TEITEL-BERNARD et RAILEANN — C. R. Soc. biol. CXI, 1932, 204.
- CLAUDE, COSTE, VALTIS et VAN DEINSE. — Encéphale 1933, No 8.
- BARUCK, BIEDERMANN et ALBANE. — Paris méd. 27 août 1932.
- ABELY et COULON. — Soc. Médico psych. 24 oct. 1932.
- COUDERC. — Soc. méd. psych.; 28 nov. 1932.
- HOLLANDER et ROUVROY. — Ann. méd. psych. 1932, nov.
- TOULOUSE, SCHIFF, VALTIS et VAN DEINSE. — Ann. méd. psych.; nov. 1932.
- PRAUSNITZ et KUSTNER —
- LEHNER et RAJKA. — Ann. de Dermat. et de Syph. I, 1930, 261. Krankheitsforschung No VIII, 1930, 85.
- REICHLE et GOLDBLATT. — The Am. Revue of Tuberc. t. 27, 1933, 291.
- MORO ET KELLER. — Deutsche Med. Woch. 1925, No 25.
- FERNBACH. — Ibid. 1926, 875.
- KONRAD. — Wien. Klin. Woch. 1932, 36-38.
- BROOKMANN et LACKA. — C. R. Soc. de Biol. CXIV, 1933 197.
- BORDET. — Immunité, Antigènes, Anticorps in traité de physiologie norm. et pathologique de Roger et Binet Masson 1937.
- JADASSOHN. — Klin. Woch., 14 mai 1923, 3 et 8 oct. 1925.
- HEKMAN, SALAMON et VALTIS. — C. R. Soc. biol. 1926, 94, 965. .
- LEWINE et COCA. — Journ. of Imm. Vol. XI. 1926, 449.
- STORM VAN LEUWEN et KREMER. — Z. f. Immunitätsf. 78, 382, 1933.
-

